Über

Spätrecidive

bei

Mammakarcinomen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Fritz Marggraff

aus Augsburg.

Verlagsdruckerei Würzburg.

1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch.

Die Erscheinung, dass bei manchen Geschwulstformen die Neigung besteht, nach ihrer operativen Entfernung, nach einem kürzeren oder längeren Zeitintervall von Neuem an derselben Stelle und mit derselben Wachstumsenergie hervorzubrechen, bezeichnet man bekanntlich als Recidiv. Insbesondere sind es die malignen Tumoren und unter diesen wieder der häufigste Repräsentant derselben, das Karcinom, die zur Recidivbildung neigen. Es ist vielfach diskutiert worden, ob man in solchen Fällen karcinomatöser Wiedererkrankung überhaupt ein Recidiv annehmen darf oder an eine Neuerkrankung denken soll, zumal bisweilen ein sehr langer Zeitraum verstreicht, bis die Entwicklung einer neuen Geschwulst sich bemerkbar macht. Ohne Zweifel kommen aber solche Fälle karcinomatöser Späterkrankung vor, die nicht als Neuerkrankung, sondern nur als Recidiv aufgefasst werden können, wie auch der in Folgendem näher zu analysierende Fall deutlich beweist.

Es handelt sich um eine 64jährige Frau, welche im Jahre 1890 wegen eines Tumors der linken Brust die chirurgische Privatklinik des Herrn Hofrat Prof. Dr. Riedinger aufsuchte. Die Diagnose wurde auf einen Scirrhus mammae gestellt, dessen Exstirpation, verbunden mit einer gründlichen Ausräumung der Achselhöhle, damals vorgenommen wurde. Hierauf schien die Patientin von ihrem Leiden befreit zu sein, bis sie im Oktober 1898, also 8 Jahre nach der Operation, in der Gegend zwischen der früheren Mamille und der Achselhöhle die erneute Entstehung einer ähnlichen Geschwulst bemerkte. Im Dezember desselben Jahres wurde dieser neue Tumor durch einen operativen Eingriff, der sich so-

wohl auf die Entfernung der Geschwulst selbst und der sie umgebenden Hautpartien, als auch auf die abermalige Freilegung der Achselhöhle mit Entfernung der vorhandenen Fettpartien erstreckte, beseitigt. Die Heilung erfolgte glatt, allein schon Mitte Januar 1899 erschien in der Narbe ein etwa nussgrosses Recidiv. Daneben zeigte sich in der Gegend des pectoralis major, etwa handbreit von der Narbe entfernt, eine Rötung von unregelmässiger Form, die mit kleinen und kleinsten linsenförmigen Knötchen übersät war. Die mikroskopische Diagnose ergab einen Scirrhe lenticulaire. Ein weiterer operativer Eingriff wurde unterlassen.

Das eben erwähnte, 8 Jahre nach der Operation aufgetretene Recidiv wurde einer genauen makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung unterzogen und die klinisch gestellte Diagnose eines Scirrhus bestätigt. Makroskopisch präsentierte sich das Recidiv als ein circa 6 cm im Durchmesser betragender Knoten von derber Consistenz.

Nachdem das Präparat in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet war, wurde die Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin und Eosin, mit Alaunkarmin und nach der Gison'schen Methode vorgenommen. Alle durch das Präparat gelegten Schnitte, es wurden deren an 100 angefertigt, zeigen eine Zweiteilung, die einerseits ein deutlich ausgeprägtes, hartes Mammakarcinom erkennen lässt, andererseits eine überaus derbe und dichte Bindegewebsmasse mit nur sehr spärlichen zelligen Einlagerungen zeigt. Der Hauptanteil an der Geschwulst kommt freilich dem voll entwickelten Scirrhus zu. Dieser ist es, der den sicht- und fühlbaren Knoten hervorgebracht hat. Dennoch ist der geringere schwielige Anteil von grösserer Wichtigkeit für die Beantwortung der Frage, inwiefern etwa das späte Recidivieren der Geschwulst aus der Beschaffenheit der Narbe erklärlich gemacht werden könnte. Die histologischen Bilder, welche man an der Grenze des narbigen Gewebes und der neuen Krebsgeschwulst antrifft, zeigen, wie hier das Bindegewebe durch Wucherung seiner Zellen gelockert ist und wie in diesem Gebiete dann ein reichlicheres Auftreten von Epithelzellennestern konstatiert werden kann. Diese

Zone geht dann nach aussen in die gewohnte Krebsstruktur über, während sie nach der Narbe, also nach innen zu, zunächst in eine breite Schicht epithellosen Bindegewebsparenchyms und dann in die Narbe selbst übergeht, innerhalb deren nur zerstreute, ganz kleine Epithelnester gefunden werden, die ausserdem einen etwas ungewöhnlichen Anblick gewähren. Es handelt sich nämlich hiebei um runde Querschnitte von Hohlräumen, die an ihrer inneren Oberfläche mit einem lymphatischen Endothel ausgekleidet sind. Ob es sich dabei um Blut- und Lymphgefässe handelt, kann freilich nicht mit voller Entschiedenheit gesagt werden, doch ist das letztere wahrscheinlich.

Es ist sicherlich keine häufige Erscheinung, dass ein Karcinom nach dem langen Zeitraum von 8 Jahren noch einmal recidiviert und es drängt sich unwillkürlich zunächt die Frage auf, könnte es sich nicht um eine Neuerkrankung vielleicht auf Grund einer örtlichen Disposition handeln? Diese Frage muss in dem vorliegenden Falle verneint werden. Wohl kommt es ja vor, dass Jemand zweimal an derselben Stelle an Krebs erkrankt, ohne dass ein Zusammenhang zwischen dem zuerst aufgetretenen und dem später gewachsenen nachzuweisen ist, aber man wird nur dann von einer Neuerkrankung sprechen können, wenn zwischen dem anatomischen Bau des sekundären Tumors und der Primärgeschwulst Verschiedenheiten sich zeigen, was jedoch für den oben beschriebenen Fall keineswegs zutrifft, da beidemale eine scirrhöse Erkrankung konstatiert werden konnte. Ferner setzt die Annahme einer Neuerkrankung voraus, dass bei der Operation die Entfernung alles Krankhaften möglich war. Nun zeigt aber das histologische Bild des Tumors in der Narbe zerstreute Karcinomkeime, woraus mit Gewissheit angenommen werden kann, dass an eine Neuerkrankung im fraglichen Falle nicht zu denken ist.

Vielmehr muss nach dem ganzen Befunde die Narbe als die matrix des Recidives betrachtet werden, da die histologisch in derselben erkennbaren Krebskeime aller Wahrscheinlichkeit nach bei der Operation zurückgeblieben sind und den Anstoss zur Entwicklung des neuen Tumors gegeben haben. Dass aus solchen

zurückgebliebenen Keimen sich die Recidive entwickeln können, hat L. Heidenhain experimentell bewiesen, indem er nach Exstirpation von Mammakrebsen die Amputationsfläche untersuchte; in 12 Fällen, wo bereits in der Muskulatur Krebszellen gefunden wurden, traten Recidive ein, in 6 anderen, in denen die Amputationsfläche freigeblieben war, blieben die Recidive aus. Dass auch noch in anderer Weise Recidive eintreten können, darüber haben die Erfahrungen über die sogenannten Impfrecidive nach Krebsoperationen Aufklärung verschafft. So berichtet Tross 2 Fälle, die dadurch entstanden sein sollen, dass bei der Operation Teile des Tumors in die Wunde hineingelangt waren. Auch Winter hält für durchaus bewiesen, dass von primärem Krebs getrennte Partikel im gesunden Gewebe desselben Individuums anhaften und dort einen sekundären Krebs erzeugen können. Auch für den vorliegenden Fall ist die Möglichkeit, dass es sich um ein solches Impfrecidiv handeln könnte, vielleicht nicht ganz auszuschliessen, insbesondere da das Recidiv nicht ganz scharf an der Stelle des ersten Karcinoms hervorbrach, sondern etwas davon entfernt zwischen früherer Mamille und Achselhöhle sich entwickelt hat. Wie dem auch sei, sicherlich steht fest, dass das Recidiv von der Narbe aus seinen Ursprung genommen hat.

Was nun die Beantwortung der Frage anlangt, durch welche Ursache die Entwicklung der Geschwulst zu Stande gekommen sein kann, so soll zunächst die Ansicht derjenigen Autoren erörtert werden, die geneigt sind für die Krebsentwicklung eine Disposition des Körpers verantwortlich zu machen. Während Paget annimmt, dass im Blut mancher Individuen eine gewisse Neigung vorhanden sei krebsiges Material zu bilden, glauben Ballance, Shattok, v. Esmarch und Andere an eine Prädisposition der Gewebe, ohne jedoch weitere positive Anhaltspunkte in dieser Richtung gegeben zu haben. Eine der Paget'schen Auffassung ähnliche hat Benecke vertreten, indem er glaubt, dass bei einem Überschuss der Säfte an stickstoffhaltigen Bestandteilen und phosphorsauren Salzen Disposition für Karcinom bestehe. Auch Hauser hält eine solche Neigung bei einzelnen

Personen für möglich, wenngleich er zugesteht, dass das Wesen dieser individuellen Disposition noch in völliges Dunkel gehüllt sei. Alle diese Auffassungen, welche die Möglichkeit einer besonderen persönlichen Neigung zur Krebserkrankung ins Auge fassen, haben in ihrer Bedeutung eingebüsst, seitdem Virchow die Krebskrankheit als lediglich lokale Erkrankung dargestellt hat und die Allgemeinerscheinungen nur als Folgen der lokalen Erkrankung auffasst. Demgemäss ist auch die Annahme einer örtlichen Disposition der einzelnen Körperteile in den Vordergrund getreten und insbesondere war es R. Benecke, der nach dieser Richtung hin geforscht und die Vermutung ausgesprochen hat, dass sicher die Epithelien verschiedener Stellen chronischen Reizeinwirkungen gegenüber verschieden beanlagt seien; so z. B. Fuss- und Handrücken anders als Fusssohle und Handteller, der unbewegliche Epithelbelag des Gaumens anders als das Epithel der leichtbeweglichen Zunge. Diese Vermutung Benecke's wird gestützt durch die Thatsache, dass sich Krebse, die durch ein Trauma entstehen, gerade an den weniger erregbaren Stellen selten entwickeln, obgleich gerade hier die meiste Gelegenheit durch wiederholte Reize und Traumen gegeben wäre.

Inwiefern endlich allgemein ursächliche Momente für die Entstehung des Karcinoms von Bedeutung sein könnten, ist noch sehr wenig erforscht. Hauser und Hendley haben geglaubt der Lebensweise einen Einfluss zuschreiben zu müssen, indem Hendley 102 Krebskranke anführt, von denen 61 ausgesprochene Vegetarianer gewesen sind und Hauser darauf hinweist, dass er besonders häufig bei Landleuten, die nicht alltäglich Fleischnahrung zu sich nahmen, Hautkrebse beobachtet habe.

Haeberlin, der speziell den Magenkrebs nach dieser Richtung hin studiert hat, konnte im Gegensatz zu den Vorgenannten einen Einfluss der Lebensweise nicht konstatieren. Andere Autoren endlich, wie Erichsen und Fiessinger behaupten, dass man den Krebs hauptsächlich in der mittleren Zone häufig antreffe, während er in kalten Gegenden unbekannt, in warmen nur wenig bekannt sei. Selbst ein gewisser Einfluss des

Wassers auf die Verbreitung der Krankheit soll beobacht worden sein. Alle diese Beobachtungen und Vermutungen sind jedoch zur Zeit noch so wenig aufgeklärt, dass ihnen keine besonders grosse Bedeutung beizumessen ist.

Genauere und dadurch wertvollere Angaben besitzen wir über den Einfluss des Alters und über die Bedeutung der Heredität bei der Entwicklung des Karcinoms. Was die ätiologische Bedeutung des Alters anlangt, so ergeben die zahlreich vorhandenen statistischen Arbeiten ziemlich übereinstimmende Resultate. Mit Gewissheit lässt sich aus ihnen ersehen, dass Karcinome zwar in jedem Alter vorkommen können, dass aber ihr Auftreten bis zum 40. Jahr immer noch verhältnismässig selten ist, nach Lubarsch etwa 13,1 %, während das 46.—65. Lebensjahr weitaus das grösste Kontingent zu der Krebserkrankung stellt. Die Ursache, warum gerade das höhere Alter eine Prädisposition zeigt, haben eine Anzahl Forscher wie Thiersch, Martin, Schmidt u. s. w. zu ergründen und zu erklären versucht. Sie machen die im vorgerückteren Alter langsam zunehmende Atrophie des Stromes, besonders auch mit Degeneration der elastischen Fasern einhergehend, dafür verantwortlich, wodurch z. B. die Haut welker und dünner werde und das Epithel, wenn es von mechanischen oder chemischen Reizeinwirkungen betroffen wird, leichter in das Stroma eindringen könne. Thiersch spricht gleichsam von einem »Grenzkrieg« zwischen Epithel und Bindegewebe, der beim Krebs mit einem siegreichen Vordringen des Epithels in das nicht so widerstandsfähige Stroma endigt.

Der Vererbung des Karcinoms haben besonders englische Forscher grosse Bedeutung beigemessen und ist dieselbe auch sicherlich durch zahlreiche Beispiele erwiesen. Erwähnt sei hier nur die Familie Napoleon und die Beobachtung von Broca, nach welcher von 26 Abkömmlingen einer an Mammakrebs verstorbenen Frau Z. 15 an Karcinom erkrankten.

Weiterhin ist in den letzten Jahren viel darüber gestritten worden, ob der Krebs nicht als eine parasitäre Erkrankung aufzufassen sei. Unter den Anhängern dieser parasitären Theorie

stand insbesondere Billroth in erster Linie, indem er auf die Thatsache hinwies, dass bei manchen Sporozoen-Erkrankungen Epithelwucherungen nachgewiesen wären. Auch die experimentellen Übertragungsversuche Hanau's, sowie die beobachteten Kontaktinfektionen und Impfrecidive beim Menschen zog Billroth als Beweismaterial mit heran. Die gelungenen Übertragungsversuche sind jedoch, wie Hanau selbst sich ausdrückt, nur als Metastasenbildungen aufzufassen. Auch hier wird die kranke Epithelzelle übertragen, nicht aber die Epithelzelle des neuen Mutterbodens infiziert. Die Impfrecidive sind noch viel weniger beweisend.

Landerer sah in der Metastasenbildung der Krebse eine grosse Ähnlichkeit mit infektiösen Krankheiten. Es ist bemerkenswert, dass auch Virchow sich hiezu nicht ablehnend verhalten hat, indem er erklärt »dass der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung von Krebszellen zurückzuführen, keineswegs durch anatomische oder experimentelle Erfahrungen so sicher unterstützt sei, dass für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum mehr übrig bliebe«. Während die bisher genannten Autoren lediglich nach dem Gesamtverlauf der Krankheitserscheinungen eine bacilläre Ursache für möglich hielten, haben andere Autoren geglaubt den Krebsbacillus gefunden zu haben nnd sowohl Spaltpilze wie Protozoen als die Urheber bezeichnet. Nach den neuesten Forschungen steht jedoch fest, dass die in Krebsen gefundenen und beschriebenen kugeligen, ovalen, spindelförmigen Gebilde in anderem Sinne zu deuten sind. Diese sind vielmehr nach Ziegler teils »Produkte regressiver Veränderungen, wie Verhornung, kolloide und fettige Entartung des Epithels, teils Produkte einer Aufnahme von Leukocyten durch die Epithelien, an welche sich ein Zerfall und Auflösung der Leukocyten anschliesst; teils Produkte einer pathologischen, atypischen oder in dieser oder jener Weise gestörten Kernteilung, teils Produkte einer veränderten Zellteilung oder auch einer Einschliessung einer Krebszelle in eine andere«. Auch Raymond und Hauser haben sich gegen die

Annahme einer parasitären Ätiologie des Karcinoms ausgesprochen, indem sie erklärten, wenn Parasiten die Erreger des Krebses wären, so müssten bei den Metastasen die Zellen des betroffenen Organes charakteristisch krebsig degenerieren, so z. B. die Metastasen in der Leber nach Magenkrebs typische Leberzellenkrebse sein.

Eine weitere Auffassung über die Entstehung des Karcinoms ist die von Ribbert, der die alte Lehre Cohnheims von den Geschwulsten, nach welcher dieselben aus verlagerten und in der Entwicklung zurückgebliebenen Embryonalzellen hervorgehen sollen, noch weiter ausgebaut hat. Er behauptet, dass nicht nur aus fötalen, abgeschnürten Zellkeimen, sondern vor allem auch im postfötalen Leben durch Wucherung von teilweise oder völlig aus ihrem organischen Zusammenhang losgelösten Zellen oder Zellgruppen, Karcinome sich entwickeln können. Für eine Anzahl von Geschwulsten mag diese Hypothese Ribberts ja vielleicht als zutreffend anerkannt werden, jedoch keineswegs für alle.

Dieser Ribbert'schen Auffassung sind denn auch zahlreiche Autoren entgegengetreten, insbesondere Hauser, der dieselbe als »im Widerspruch mit den normalen Gesetzen des Wachstums« bezeichnet. Nach Hauser beruht die Krebsentwicklung einzig und allein auf einer fundamentalen Änderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle; nur eine solche vermöge es zu erklären, dass ursprünglich normale Körperzellen in ihren späteren Generationen förmlich parasitäre Eigenschaften erlangen. Bei dieser biologischen Veränderung der Epithelzellen wird ohne Zweifel ein vorhandener Reizzustand eine grosse Rolle spielen, sei es nun dass derselbe die biologische Veränderung veranlasst oder nur wesentlich zu derselben beiträgt. Diese Meinung, dass Reizursachen bei der Entwicklung karcinomatöser Tumoren eine ätiologische Bedeutung besitzen, ist durch gut beobachtete Thatsachen hinlänglich bewiesen und können es Reizeinwirkungen verschiedener Art, mechanische und chemische, akute und chronische sein.

So berichtet Löwenthal von 318 Karcinomen, darunter 137 Mammakrebse, die durch ein einmaliges Trauma entstanden sein sollen. So sind auch die nach chronischen Reizen durch

Gallensteine, oder die auf dem Boden von Ulcusnarben entstandenen Karcinome zu erklären, kurzum alle diejenigen, welche sich an chronische Entzündungen anzuschliessen pflegen. Auch experimentell hat man versucht, die Bedeutung von Reizeinwirkungen für die Entstehung von Krebsgeschwulsten nachzuweisen. Zu diesem Zwecke pinselte Hanau das Skrotum von Ratten und die Mamma von Hündinnen fortgesetzt mit Theer und erzielte zwar stets Dermatitis, aber niemals Karcinom. Den negativen Erfolg dieser Versuche deutet Lubarsch dahin, dass eine besondere allgemeine und örtliche Disposition der wichtigste ätiologische Faktor sei, während Benecke die Schuld dem Umstande zuschreibt, dass wir doch immer noch nicht wissen, welches von den vielen Momenten, die bei der chronischen Reizung in Betracht kommen, den wesentlichen Anstoss zu der schrankenlosen Wucherung gibt.

Nach allen diesen Erörterungen komme ich, was in ätiologischer Hinsicht den eingangs beschriebenen Fall betrifft, zu der Ansicht, dass durch eine stärkere Reizung in der Narbe und eine solche war durch ihre exponierte Lage sehr wohl möglich, sich zunächst ein inflammatorischer Zustand an der Oberfläche entwickelt hat, und dass dann durch die regere Ernährung die zerstreuten Keime, welche in der Narbe zurückgeblieben waren, zu einem regeren Wachstum bestimmt worden sind, während sie wahrscheinlich bis dahin in einer vita minor sich befanden.

Die Frage, in welcher Weise man sich nun in anatomischer Hinsicht die Entwicklung des Karcinoms zu denken hat, ist in den letzten Jahren eine vielumstrittene gewesen und konnte bis auf den heutigen Tag noch nicht als endgiltig entschieden betrachtet werden. Die Mehrzahl der Autoren neigt der Thiersch-Waldeyer'schen Lehre von der epithelialen Entstehung des Krebses zu, während die Minderzahl und unter dieser Klebs, Gussenbauer und andere noch immer die Virchow'sche Auffassung teilen, dass die Karcinomzellen auch von Bindegewebszellen, besonders von Endothelien abstammen können. Die Erfahrungen, welche in neuerer Zeit auf entwicklungsgeschichtlichem

Gebiet gesammelt wurden und hauptsächlich die von Bard und Hansemann ausgebildete Lehre von der Spezifität der Zellen sind es in erster Linie gewesen, welche eine Entscheidung zu Gunsten der Thiersch-Waldeyer'schen Auffassung herbeigeführt haben. Hansemann hat in zahlreichen Arbeiten den Nachweis geführt, dass die Spezifität der Zellen auch einen morphologischen Ausdruck während der Teilung der Zellen findet. Denn er fand zwischen den einzelnen Geweben nie Übergänge einer Mitosenform in eine andere, ebensowenig waren experimentelle Eingriffe, die eine Abweichung von der gewöhnlichen Form der Mitosen bezwecken sollten, von Erfolg gekrönt.

Auch der Umstand, dass durch zahlreiche Untersuchungen, insbesondere diejenigen Hausers, der histologische Nachweis erbracht ist, dass Deckepithelien und Drüsenzellen direkt in die Krebsschläuche übergehen können, hat die Waldeyer'sche Lehre befestigt.

Hauser hat gezeigt, dass die Cylinderepithelkrebse des Magens und Dickdarms von den Deck- und Drüsenepithelien ausgehen und dass alle Krebsnester in unmittelbarem Zusammenhang mit dem ersten Erkrankungsherd stehen, eine Art weit verbreiteter Netze bilden. Im Anfange erscheinen mehrfache, dicht aneinander liegende Erkrankungsherde, zwischen denen noch normale Drüsengruppen vorhanden sein können; diese Herde entwickeln sich in Intervallen, nicht gleichzeitig; mit dem Durchbruch der membrana propria der Drüsen ist das Charakteristikum für den Krebs gegeben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen Hausers haben der Hauptsache nach auch für andere als Magen- und Darmkrebse ihre Bestätigung gefunden durch die Forschungen Israels, Zahns, Ehrlichs u. s. w.

Endlich wird die Thiersch-Waldeyer'sche Lehre weiterhin noch gestützt durch das Verhalten der Krebszellen in biologischer und morphologischer Beziehung, indem oft eine fast völlige Übereinstimmung mit den Mutterepithelien vorhanden ist. Es kann demnach behauptet werden, dass die Entwicklung des Karcinomparenchyms von präexistierenden Epithelien aus stattfindet,

aber darüber ist in jüngster Zeit ein heftiger Streit entbrannt, ob der erste Beginn der Krebswucherung in einer Wucherung des Epithels besteht. Dieser Meinung ist hauptsächlich Ribbert entgegengetreten, indem er ein aktives Vordringen des Epithels in die Tiefe leugnet, vielmehr der Ansicht ist, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwuchern und hineinwachsen und die Zellen derselben auseinander drängen und isolieren. Diese Isolierung der Epithelzellen soll die normale Spannung zwischen den Zellen aufheben und die schlummernde Wucherungsfähigkeit neu entfachen. Von diesen zwischen die Bestandteile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Epithelzellen soll dann erst die eigentliche Krebsentwicklung ausgehen, indem die Epithelzellen Alveolen bilden und strangförmig tiefer in das Bindegewebe hineinwandern. Gestützt hat Ribbert diese Anschauung durch zahlreiche Beobachtungen an beginnenden Karcinomen. Er sagt, die Erscheinung, dass an der Stelle wo ein Karcinom beginnt, eine Vorwölbung entsteht, könne nur auf einem Proliferationsprozess des Bindegewebes beruhen, indem eine subepitheliale Schicht zellreichen Bindegewebes ausgebildet werde. Durch diese Wucherungsprozesse werde einmal das Epithel gehoben und weiterhin eine bedeutende Verlängerung der Drüsen erzielt. Dann erst dringe das Bindegewebe in das Epithel und veranlasse die Auseinanderdrängung und Isolierung der Epithelien. Abgesehen davon, dass Ribbert selbst zugibt, dass die Bildung des subepithelialen Granulationsgewebes keine konstante Erscheinung ist, abgesehen davon, dass es, wie Hauser bemerkt, den Gesetzen des Wachstums widerspricht, wenn durch die Verlagerung normalen Epithelgewebes an sich allein schon eine Krebswucherung veranlasst werden könnte, lassen sich nach der Ribbert'schen Lehre auch die Recidive in keiner Weise erklären; denn wenn man auch annehmen kann, dass isolierte Epithelien eine grössere Selbständigkeit erlangen können, so müsste sich, wenn nach der Operation Keime zurückgeblieben sind, doch die Entwicklung des Recidives unmittelbar an die Operation anschliessen. Dies ist jedoch nicht der Fall, da ja bisweilen Monate und Jahre vergehen, bis es zu

einer Neuerkrankung kommt. Die Recidivbildung liesse sich nur dann mit der Ribbert'schen Anschauung vereinbaren, wenn jedesmal eine entzündliche Neubildung dazukäme, welche das Epithel von neuem isoliert. Dies ist aber nach Lubarsch sowohl in kleinen Recidiven, als auch in den Primärherden eine sehr inkonstante Erscheinung.

Endlich sei noch ein Fall erwähnt, den Lubarsch beobachtet hat und der nirgends Bindegewebswucherung oder zellige Infiltration aufzuweisen hat. Es handelte sich um einen Dünndarmkrebs eines an perniciöser Anämie verstorbenen Mannes. Man fand bei der Autopsie im Ileum 2 kleine, harte Knoten, über denen die Schleimhaut intakt, aber nicht gut verschieblich war. Die Zerlegung ergab folgendes Bild: Im Bereich der Knoten fehlen die Zellen vollständig; Lieberkühn'sche Drüsen sind nur ganz vereinzelt und meist nur an der Grenze zum Gesunden erhalten; fast überall unterscheiden sie sich nicht von den soliden Epithelzapfen, die bis dicht an die Muskulatur und im grösseren Tumor bis in sie hinein vorgedrungen sind, die muscularis mucosae durchbrochen haben und sich auch in der Submucosa ausbreiten. An der Grenze zum Gesunden finden sich einige verlängerte Lieberkühn'sche Drüsen, die mit einem soliden Krebszapfen zusammenhängen; das Stroma besteht teils aus Bindegewebszellen, teils aus den glatten Muskelzellen der muscularis mucosae. Das Stroma wird also ausschliesslich von dem alten Gewebe gebildet und nirgends ist ein zelliges Infiltrat oder eine Bindegewebswucherung nachweisbar. Damit ist also bewiesen, dass Karcinome ohne Bindegewebswucherung entstehen können.

Aus alledem muss daher geschlossen werden, dass das Wesen des Karcinoms in einer Erkrankung des Epithels besteht. Benecke bezeichnet es als eine Störung des Gleichgewichts zwischen funktioneller und vegetativer Kraft. Lubarsch glaubt jedoch nicht, dass die Vegetationskraft stets auf Kosten der funktionellen Thätigkeit steigen muss. Denn, so führt Lubarsch als Beispiel an, wenn man sich die Thatsache vergegenwärtigt, dass einmal durch Darniederliegen der Funktion eine Atrophie der Zellen ein-

tritt und andererseits durch häufige Inanspruchnahme der funktionellen Thätigkeit, wie sie z. B. durch Übung bedingt ist, eine Vergrösserung und Wucherung der Zellen eintritt, so beweist das, dass einmal mit der funktionellen Abnahme auch die vegetative einhergehen kann und umgekehrt. Eine Erklärung dieser Vorgänge hat Lubarsch in hypothetischer Weise zu geben versucht, indem er annimmt, dass bei den Lebensvorgängen der Zellen Stoffe produziert werden, welche die Zellen schädigen, deswegen würden auch im Alter die Zellen atrophisch, weil die eben genannten Stoffe sich in zu grossen Mengen angesammelt haben; umgekehrt folgt aber auf die häufige Abnutzung einer Zellpartie eine Hypertrophie und späterhin eine Hyperplasie, weil der Stoffwechsel viel reger ist und hiedurch die schädlichen Stoffe rasch und vollständig fortgeschafft werden. Lubarsch nimmt nun an, dass wenn durch irgend welche andere Momente, wie z. B. durch wiederholte entzündliche oder traumatische Reize, für eine rasche und vollständige Entfernung des Giftstoffes gesorgt würde, eine Neubildung von Zellen eintreten muss. Zu gleicher Zeit und namentlich dann, wenn die gewucherten Zellen bereits die Lymphbahnen erreicht haben, kommt es dann zu einer Anhäufung der schädlichen Stoffwechselprodukte im Blut, wodurch allmählich eine Abnahme der resorbierenden Thätigkeit der Zellen eintritt und somit die Bedingungen erfüllt werden, die zur Metastasenbildung Anlass geben können.

Um die Klärung der weiterhin zu erörternden Frage, worauf das unbegrenzte Wachstum, die alles überwindende Wachstumsenergie der Karcinome beruht, hat sich hauptsächlich Hansemann ernstlich bemüht. Während unter normalen Verhältnissen bei der indirekten Kernteilung die Chromatinfäden sich immer in genau gleich grosse Gruppen trennen, sah Hansemann in Karcinomen vielfach auch eine Teilung in ungleiche Abschnitte. Diese Erscheinung, die nur bösartigen Epithelwucherungen eigen ist, beruht nach den Ausführungen Hansemanns darauf, dass sich die Zelle wieder entdifferenziert, bestimmte Teile ausscheidet, in ähnlicher Weise wie das Ei sich durch die Ausstossung der

Richtungskörperchen von gewissen zu reichlich vorhandenen Elementen befreit. Auf diese Weise sollen die Karcinomzellen eine ähnliche Selbständigkeit erlangen, wie sie dem Ei zukommt, und darauf soll ihre Wachstumsenergie und ihre Fähigkeit beruhen, an den verschiedensten Körperstellen metastatisch sich weiter zu entwickeln.

Ein Umstand, der nach diesen Erörterungen noch der Erklärung bedürftig erscheint, wäre der, dass bei den sogenannten Spätrecidiven ein so langer Zeitraum bis zur Neuerkrankung verstreicht. In dieser Hinsicht kann der eingangs analysierte Fall wertvollen Aufschluss geben. Offenbar hat hier der geringe Blutreichtum der Narbe eine Schädigung der vitalen Kraft der in derselben zurückgebliebenen Karcinomkeime bewirkt und sowohl ein baldiges Recidivieren, als auch eine Metastasierung verhindert. Anders liegen die Verhältnisse natürlich, wenn das Recidiv seinen Sitz in den Lymphdrüsen hat, weil hier viel eher eine Beförderung des Wachstums eintritt und die Gefahr einer Dissemination in den ganzen Körper herbeigeführt wird. Berücksichtigt man nun die Thatsache, dass trotzdem ein Teil der Karcinome keine Metastasen macht, so erscheint es wahrscheinlich, dass die in die Lymphbahn geratenen Karcinomzellen in solchen Fällen wie andere Gebilde auch zerstört und resorbiert werden und dass sie sich nur dann festsetzen und entfalten können, wenn diese Resorptionsfähigkeit des Körpers gelitten hat. Lubarsch glaubt, dass die Karcinomzellen vielleicht selbst die normale Resorptionsfähigkeit des Organismus schädigen, indem durch den Zerfall der Karcinomzellen gewisse Stoffe frei werden sollen, die negativ chemotaktisch wirken und eine immer grössere Zahl von Leukocyten verhindern, die in die Lymphbahnen verschleppten Zellen zu vernichten. Als weitere Stütze dieser Hypothese erwähnt Lubarsch die Thatsache, dass häufig bei Karcinomkranken im Blute eine Abnahme der korpuskulären Elemente zu konstatieren ist.

Eine weitere Frage, welche endlich noch der Erörterung übrig bleibt, ist diejenige, zu entscheiden, wie häufig derartige karcinomatöse Späterkrankungen der weiblichen Brustdrüse vorkommen

und muss zu diesem Zweck statistisches Material herangezogen werden. Bislang war man der allgemeinen Ansicht, dass ein 3 Jahre nach der Operation recidivfrei gebliebenes Mammakarcinom als geheilt zu betrachten sei, eine Meinung, die mit dem oben analysierten Fall in direktem Widerspruch steht. Es ist ja gewiss für die überwiegende Anzahl der Fälle feststehend und geht auch aus den statistischen Arbeiten, die Oldekop, Sprengel, Schmid und Andere angestellt haben, hervor, dass innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Operation das Recidiv einzutreten pflegt, doch findet man nicht so ganz vereinzelt Fälle, die dem oben geschilderten analog verlaufen sind und die deswegen im Folgenden aufgeführt werden sollen.

Poulsen erwähnt in seiner Arbeit »Die Geschwülste der Mamma« 55 operierte Fälle von Brustkrebs, von welchen 13 vor Ablauf von 3 Jahren, 8 erst später recidivierten.

1. Fall.

36jährige Frau wird wegen einer etwa wallnussgrossen Geschwulst an der Brust operiert. Die Diagnose ergibt Carcinoma medullare. Nach scheinbarer Heilung tritt $3^1/_2$ Jahre nach der Operation Recidiv und Tod ein.

2. Fall.

An einer 61jährigen Patientin wird wegen eines grossen ulcerierenden Tumors die amputatio mammae vorgenommen. Nach Ablauf von 3 Jahren Recidiv und Tod.

3. Fall.

49jährige Frau ist mit einem 2,5 Zoll im Durchmesser betragenden Mammakarcinom behaftet. Die amputatio mammae wird vorgenommen. Im 4. Jahre nach der Operation Recidiv und Tod.

4. Fall.

Patientin, 48 Jahre alt, ist seit 4 Jahren im Besitz einer entencigrossen Geschwulst an der Brust. Die Diagnose wird auf

ein Carcinoma simplex gestellt und die Exstirpation vorgenommen. Erst im 9. Jahre nach der Operation trat lokales Recidiv ein.

5. Fall.

50jährige Frau wird wegen eines 1 Zoll im Durchmesser betragenden Tumors an der Brust operiert. Der mikroskopische Befund ergibt ein Carcinoma medullare. 6 Jahre nach dem operativen Eingriff Recidiv und Tod.

6. Fall.

56jährige Patientin ist seit einem Jahre mit einem etwa 2 Zoll im Durchmesser betragenden Mammakarcinom behaftet, wird operiert und scheint gesund bis $5^1/_2$ Jahre nach dem operativen Eingriff ein Recidiv auftritt, das ebenfalls entfernt wird.

7. Fall.

52jährige Frau begibt sich wegen einer seit $^3/_4$ Jahren bestehenden 9 cm etwa im Durchmesser betragenden Geschwulst an der Brust in Behandlung. Nachdem der Tumor als Scirrhus erkannt worden, wird die amputatio mammae, verbunden mit Ausräumung der Axilla vorgenommen. $4^3/_4$ Jahre nach diesem Eingriff tritt lokales Recidiv und Tod ein.

8. Fall.

41jährige Patientin ist mit einem wallnussgrossen Karcinom der Mamma behaftet. Die Operation erstreckte sich auf Exstirpation der Geschwulst, verbunden mit einer sorgfältigen Ausräumung der Achselhöhle. Nach Ablauf von 3 Jahren entsteht ein Recidiv, das wiederum entfernt wird.

O. Sprengel hat 133 Fälle von Brustkrebs beim Weibe gesammelt und unter diesen 61 Frührecidive und 4 Spätrecidive aufgezählt, wobei unter letzteren alle nach Ablauf eines Zeitraumes von 3 Jahren nach der Operation aufgetretenen Recidive gemeint sind.

1. Fall.

An Emilie St., 38 Jahre alt, wurde im März 1876 wegen eines etwa apfelgrossen, ulcerierenden Tumors der linken Mamma die Exstirpation der Brust mit Ausräumung der Achselhöhle vorgenommen. Nachdem 9 Monate später das erste Recidiv operativ beseitigt worden war, blieb Patientin 3 volle Jahre gesund und stellte sich erst im Juni 1880, also im 4. Jahre nach der Operation, mit einer karcinomatösen Auftreibung am sternalen Rande der 4. Rippe wieder vor. Ein weiterer operativer Eingriff schien nicht mehr angebracht.

2. Fall.

Friederike Schmidt, 61 Jahre alt, wurde im Juli 1873 wegen Brustkrebs operiert. Nach Ablauf von 3 Jahren stellte sich Patientin mit einem haselnussgrossen, schmerzlosen Knoten der linken Achsel und einem kleinen verdächtigen Knoten unter dem axillaren Ende der alten Narbe vor. Beide Knoten wurden gründlich entfernt. 1 Jahr später Tod an einem neuen Recidiv.

3. Fall.

L. F., 52 Jahre alt, hat einen faustgrossen, harten, mit der Haut verwachsenen Tumor in der Mitte der linken Mamma. Zugleich wird eine Infiltration der Axillardrüsen wahrgenommen. Der im Juli 1876 vorgenommene operative Eingriff erstreckte sich auf die Exstirpation der Geschwulst und die Ausräumung der Achselhöhle. Im Jahre 1880, also 4 Jahre nach der Operation, Recidiv. Ein Jahr später gestorben.

4. Fall.

M. H., 54 Jahre alt, hat einen hühnereigrossen, harten Knoten an der rechten Brust. Starke, narbige Einziehung der Warze. In der nächsten Umgebung des Knotens etwa 1 Dutzend Hautscirrhen. Die amputatio mammae wurde 1873 vorgenommen. Patientin blieb gesund, bis 7 Jahre nach der Operation sich eine

grosse Zahl von Hautscirrhen in der Umgebung der alten Narbe zeigte. Erneute Operation. Heilung.

Schmid's Statistik hat unter 145 operierten Fällen 61 vor Ablauf von 3 Jahren und 4 nach Ablauf von 3 Jahren aufgetretene Recidive aufzuweisen.

1. Fall.

Patientin wurde operiert wegen Brustkrebs im Jahre 1873. Die Ausräumung der Axilla war unterblieben. 1884, also 11 Jahre nach der Operation, trat lokales Recidiv ein. Die Art des Karcinoms ist nicht erwähnt.

2. Fall.

Marie Wimmel, 52 Jahre alt, wurde aufgenommen am 8. April 1878. Patientin ist an dem 5 Jahre nach der Operation aufgetretenen Recidiv gestorben.

3. Fall.

Anna Stange, 48 Jahre alt, aufgenommen am 12. März 1879. Patientin starb an einem Recidiv im Juli 1883, also etwa $4^1/_4$ Jahre nach der Operation.

4. Fall.

Marie Sichel, 35 Jahre alt, wurde aufgenommen im August 1880. Im Dezember 1883, also $3^1/_2$ Jahre nach dem operativen Eingriff, Recidiv und Tod.

Unter den 152 Fällen von Brustkrebs, die Hildebrand beobachtet hat, sind 67 Frührecidive und nur 2 Spätrecidive verzeichnet.

1. Fall.

53jährige Patientin bemerkt seit 2 Jahren an der rechten Brust die Entstehung eines Tumors. Die Diagnose ergibt einen

Scirrhus. Die Achseldrüsen sind nicht infiltriert. Im November 1876 wird die amputatio mammae vorgenommen. Nach Ablauf von 3 Jahren entstehen inoperable Knoten oberhalb der Narbe und in der Achselhöhle. Patientin stirbt später.

2. Fall.

62jährige Frau ist seit etwa einem Jahre mit einer Geschwulst an der linken Brust behaftet. Die Diagnose zeigt ein Alveolarkarcinom. Achselhöhle vollständig frei. Der operative Eingriff, der Mitte April 1880 vorgenommen wurde, erstreckte sich auf die amputatio mammae mit Ausräumung der Achselhöhle. Nach Ablauf von 3 Jahren Recidiv zu beiden Seiten der Narbe und in den supraklavikulären Drüsen. Der Tod erfolgte erst später.

Winiwarter berichtet über 146 operierte Fälle von Brustkrebs, unter denen 99 vor Ablauf von 3 Jahren und nur 2 später recidivierten.

1. Fall.

Henrike H., 62 Jahre alt, bemerkt seit 5 Jahren die Entwicklung eines kleinen Knotens an der linken Brust. Derselbe wird als Karcinom erkannt. Die Drüsen sind frei. Die Entfernung der erkrankten Brust wird im August 1864 vorgenommen. Im Jahre 1868, also $3^1/_2$ Jahre später, kommt die Patientin mit einem lokalen Recidiv und infiltrierten Achseldrüsen wiederum zur Behandlung. Patientin stirbt später an Lungenkarcinose.

2. Fall.

Frau Anna G., 49 Jahre alt, bemerkt seit 3 Jahren die Entstehung eines hühnereigrossen Knotens in der rechten Brust, nach aussen von der Warze. Die Exstirpation des ohne Zweifel karcinomatösen Knotens wird vorgenommen. Nach Ablauf von 3 Jahren entsteht ein neuer Knoten neben der Narbe, der ebenfalls exstirpiert wird. Im gleichen Jahre werden noch 2 Recidive entfernt. Die Patientin wird geheilt entlassen.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren, die alle spät recidivierende Karcinome der Mamma beobachtet und beschrieben haben, hat Oldekop unter 229 operierten Brustkrebsen, bei denen es in 109 Fällen zur Entwicklung eines Recidives kam, kein Spätrecidiv gesehen.

Endlich sei noch ein Fall von Brustkrebs beim Manne erwähnt, den Wajstaffe beschrieben hat. Der Patient wurde das erste Mal im Jahre 1871 operiert. Im Jahre 1875, also 4 Jahre nach der Operation, trat ein lokales Recidiv auf. Über die weiteren Schicksale dieses Patienten ist nichts berichtet.

Die eben aufgeführten Fälle geben wichtige Aufschlüsse in Bezug auf die Häufigkeit der Spätrecidive beim Brustkrebs und sollen in der beifolgenden tabellarischen Übersicht noch einmal kurz zusammengefasst werden.

	Operierte Fälle	Früh-recidive	Spät-recidive
Poulsen	55	13	8
O. Sprengel	133	61	4
Schmid	145	61	4
Hildebrand	152	67	2
Winiwarter	146	99	2
Oldekop	229	109	0
Summa	860	410	20
			430

In der Hälfte der 860 operierten Fälle sind also Recidive zu verzeichnen und von diesen 430 beträgt die Zahl der Spätrecidive 20, was ungefähr 5 Spätrecidive auf 100 Recidive bedeutet, eine Zahl, die zweifellos ergibt, dass derartige Ausnahmen von der allgemeinen Regel, dass nach 3 Jahren ein Karcinom als geheilt betrachtet wird, doch häufiger sind, als bisher anzunehmen üblich gewesen ist.

Stellt man fernerhin fest, wie sich die 20 Fälle der Zeit nach, innerhalb welcher die Späterkrankung eingetreten ist, verteilen, so treffen auf das

3.—4. Jahr 12 Fälle,
5.—6. Jahr 4 Fälle,
7.—8. Jahr 2 Fälle,
9.—11. Jahr 2 Fälle.

Aus diesen Zahlen resultiert, dass man in prognostischer Hinsicht selbst nach Ablauf von 3 recidivfreien Jahren immer noch vorsichtig genug sein muss, um eine definitive Heilung anzunehmen. Allerdings lässt sich mit der zunehmenden Zahl der Jahre eine progressive Abnahme der Recidive konstatieren, so dass sich also mit jedem recidivfreien Jahre die Prognose bessert, immerhin ist aber auch im 5.—6. Jahr nach der Operation der Prozentsatz der Spätrecidive noch ein so grosser, dass der Zeitpunkt der annähernden Heilungsgewissheit wohl um einige Jahre weiter als bisher, mindestens aber bis zum 8. hinausgerückt werden muss.

Ein Umstand, der von beachtenswertem Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Spätrecidiven sein dürfte, ist der, dass die Möglichkeit einer dauernden Heilung von der Art des operativen Eingriffes abhängt, denn es ist doch zweifellos, dass je gründlicher alles krankhafte Gewebe entfernt wird und je früher ein operatives Eingreifen möglich ist, desto eher das Ausbleiben eines Recidives erwartet werden kann; um so mehr, wenn bei der Operation nicht allein die Achselhöhle ausgeräumt wird, sondern auch die Pectoralisfascie und die supra- und infraklavikulären Drüsen gleich mit entfernt werden.

Es darf nicht übersehen werden, dass in der obigen Statistik ein nicht geringer Teil der Fälle einer Zeit entstammt, in welcher eine peinliche, operative Säuberung der Achselhöhle, wie sie die moderne Chirurgie als Regel betrachtet, nicht stattgefunden hat; so dass also in neuerer Zeit sich die Verhältnisse in Bezug auf

die Häufigkeit der Spätrecidive und der Recidive überhaupt etwas günstiger gestalten dürften.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat Professor Dr. v. Rindfleisch für die gütige Übernahme des Referates, Herrn Hofrat Professor Dr. Riedinger für die Überlassung des Themas und Herrn Privatdozent Dr. Borst für die gütige Unterstützung bei den praktischen Arbeiten meinen innigsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Litteratur.

v. Poulsen: »Die Geschwülste der Mamma«. Langenbecks Archiv XXXXII. Band. 3. Heft.

Sprengel: »131 Fälle von Brustkarcinom«. Langenbecks Archiv XXVII. Band.

Oldekop: »250 Fälle von Mammakarcinom«. Langenbecks Archiv XXIV. Band.

Hildebrand: »Beitrag zur Statistik des Mammakarcinoms«. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. XXV. Band.

Schmid: »Zur Statistik der Mammakarcinome und deren Heilung«. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. XXVI. Band.

Küster: »Zur Behandlung des Brustkrebses«. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 12. Congress, Berlin 1883.

Winiwarter: „Statistik der Carcinome«.

Ziegler: »Zentralblatt für Pathologie«. IX. Band.

Ziegler: »Lehrbuch der Pathologie«.

Lubarsch und Ostertag: »Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie des Menschen und der Tiere«. Jahrgang 1895.

Lebenslauf.

Ich Fritz Marggraff, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 14. Februar 1875 zu Augsburg als Sohn des Corps-Stabsveterinär Paul Marggraff in Würzburg. Nach Besuch der Volksschule und des neuen Gymnasiums zu Würzburg erwarb ich mir 1895 als Privatstudierender das Reifezeugnis am humanistischen Gymnasium zu Aschaffenburg und bezog November 1895 die Universität zu Würzburg. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg und wurde am 19. April 1901 als Arzt approbiert. Von April bis Oktober 1901 war ich in Vertretungen thätig und bin seit Oktober 1901 praktischer Arzt in Gnodstadt. Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Borst verfasst.